

Treating Alzheimer's dementia, especially by improving cognitive ability, using desoxypheganine as choline esterase inhibitor and monoamine oxidase inhibitor**Publication number:** DE19906975**Publication date:** 2000-08-24**Inventor:** ASMUSSEN BODO (DE); HOFFMANN HANS-RAINER (DE); HILLE THOMAS (DE); OPITZ KLAUS (DE)**Applicant:** LOHMANN THERAPIE SYST LTS (DE)**Classification:**- **international:** C07D487/04; A61K9/22; A61K31/519; A61P25/28; C07D487/00; A61K9/22; A61K31/519; A61P25/00; (IPC1-7): A61K31/505- **European:** A61K31/519**Application number:** DE19991006975 19990219**Priority number(s):** DE19991006975 19990219**Also published as:**

WO0048599 (A1)

EP1152762 (A1)

US6436937 (B1)

EP1152762 (A0)

EP1152762 (B8)

[more >>](#)[Report a data error here](#)**Abstract of DE19906975**

The use of desoxypheganine (I) for treating Alzheimer's dementia is new. The use of desoxypheganine of formula (I) and/or its acid addition salt for the preparation of medicament for treating Alzheimer's dementia is new.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 199 06 975 A 1

⑬ Int. Cl. 7:
A 61 K 31/505

DE 199 06 975 A 1

⑭ Aktenzeichen: 199 06 975.1
⑮ Anmeldetag: 19. 2. 1999
⑯ Offenlegungstag: 24. 8. 2000

⑰ Anmelder:
LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG, 56626
Andernach, DE

⑰ Erfinder:
Asmussen, Bodo, Dr., 56170 Bendorf, DE;
Hoffmann, Hans-Rainer, Dr., 56566 Neuwied, DE;
Hille, Thomas, Dr., 56567 Neuwied, DE; Opitz,
Klaus, Prof. Dr.med., 48157 Münster, DE

⑯ Entgegenhaltungen:
Chem. Abstr. 100:132532 t

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑮ Vorrichtung und Verfahren zur Behandlung von Alzheimer'scher Demenz

⑯ Eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Behandlung

von Alzheimerischer Demenz mit Desoxypeganin und/
oder einem pharmazeutische annehmbaren Säureadditi-
onssalz von Desoxypeganin wird beschrieben.

DE 199 06 975 A 1

DE 199 06 975 A 1

1

2

Beschreibung

Die Erfindung ist auf eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Behandlung von Alzheimer'scher Demenz mit Desoxypheganin und/oder einem pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalz von Desoxypheganin gerichtet.

Unter Alzheimer'scher Demenz (Morbus Alzheimer, Senile Demenz vom Alzheimer Typ, SDAT, AD, präsionale Demenz, Alzheimer'sche Krankheit, senile Demenz, primary degenerative dementia, PDD) versteht man die klinische Manifestation einer Störung der am höchsten entwickelten Bereiche des Gehirns. Genauere Beschreibungen sind z. B. bei L. L. Heston et al., Arch. Gen. Psychiatry, (1981) 1085 oder bei R. Terry, R. Katzman: "Senile Dementia of the Alzheimer Type: Defining a Disease" in The Neurology of Aging, ed.: R. Katzman, Chapter 3, p. 51 nachzulesen.

Eine exakte Diagnose von Alzheimer'scher Demenz ist nur postmortal durch Autopsie möglich. Für den Fachmann ist aber aufgrund typischer Symptome (zunehmender Verlust intellektueller Fähigkeiten und Gedächtnisverlust im Frühstadium; Verwirrung, Verlust des Orientierungssinns, abnormale Gefühlsabilität, Depression, Angstzustände, fehlende Motivation, gestörtes Sozialverhalten, Müdigkeit, geschwächte Antriebskraft, Magersucht etc. im fortgeschrittenen Stadium) und bei Abwesenheit von Hinweisen auf andere Ursachen die Alzheimer'sche Demenz mit hoher Wahrscheinlichkeit zu diagnostizieren.

Die Ursache für Alzheimer'sche Demenz ist auch heute noch nicht bekannt. Folglich existiert keine medikamentöse oder sonstige Therapieform für die ursächliche Behandlung der Alzheimer'schen Demenz.

Der von Alzheimer'scher Demenz betroffene Patient, besonders aber auch die unmittelbar mit diesem Patienten zusammenlebenden Angehörigen erleben diese Krankheit als starke Belastung wegen ihres unaufhaltbar fortschreitenden Charakters und weil an ihrem Ende unweigerlich der Tod steht.

Es hat daher viele Strategien gegeben, das Fortschreiten der Alzheimer'schen Demenz zu verlangsamen, d. h. die geistigen (kognitiven) Fähigkeiten zu verbessern. Zu den medikamentösen Strategien zählen die Verabreichung von:

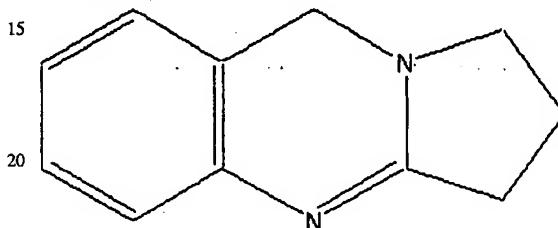
- Psychostimulatoren wie Dihydroergotoxin,
- Vasodilatatoren wie Papaverin, Isoxuprin, Cyclandelat,
- Stimulantien wie Methylphenidat, Pentylenetetrazol,
- Substanzen zur Verbesserung der cerebralen Durchblutung wie Naftidofuryl, Pentoxifyllin, Sulotidil, Vincamin,
- Calciumkanalblocker wie Nimodipin,
- Nootrope Substanzen wie Piracetam, Oxiracetam, Rolziracetam, Pramiracetam, Aniracetam, CI-844, CI-933,
- Cholinerge Wirkstoffe wie Arecolin, Physostigmin, RS-86, Bethanecol, BM-5,
- Analoge von ACTH wie ORG 2766,
- Vasopressin, wie DDAVP, DDAVP,
- Somatostatin, wie L-363,586,
- Serotonin-Wirkstoffe wie Alaproclat, Zimelidin,
- adrenerge Substanzen wie Clonidin,
- Hormone wie Oestradiol

aber auch von Vitaminen, Lecithin, Nicotin, Tacrin und anderen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, durch die die Symptome von Patienten mit Alzheimer'scher Demenz verringert werden. Insbesondere sollen die kognitiven Fä-

higkeiten dieser Patienten verbessert bzw. der fortschreitende Charakter der Abnahme der geistigen Fähigkeiten verlangsamt werden. Die Aufgabe der Erfindung besteht also nicht in einer Behandlung im klassischen Sinne mit der Zielsetzung Heilung, sondern um eine palliative Behandlung der Symptome, um dem Patienten eine weitgehend selbständige Lebensführung zu ermöglichen und somit den Angehörigen und dem Pflegepersonal die Betreuung des Patienten zu erleichtern.

10 Gelöst wird die Aufgabe durch eine Vorrichtung, durch die befähigt ist, den Wirkstoff Desoxypheganin und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz von Desoxypheganin an den Patienten abzugeben.



Bei Desoxypheganin handelt es sich um ein Alkaloid der 25 Summenformel $C_{11}H_{12}N_2$ mit obiger Struktur, das in Pflanzen aus der Familie der Zygophyllaceae enthalten ist. Als Säureadditionssalz (Hydrochlorid, $C_{11}H_{12}N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$) ist es kommerziell erhältlich.

Desoxypheganin ist in der ehemaligen Sowjetunion zwar 30 ausführlich untersucht und seine pharmakologischen Wirkungen intensiv erforscht worden, die erfindungsgemäße Verwendung einer desoxypheganin-haltigen Formulierung zur Behandlung von Patienten mit Alzheimer'scher Demenz wurde aber bisher nicht beschrieben.

35 Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften gehört Desoxypheganin zur Gruppe der reversibel wirkenden Cholinesterasehemmstoffe, steht in seinen Wirkungen dem Physostigmin, dem Neostigmin und dem Galanthamin nahe, zeichnet sich jedoch durch besondere spezifische Eigenschaften aus. Desoxypheganin hemmt nämlich nicht nur die Acetylcholinesterase und damit den Abbau von Acetylcholin, sondern auch die Monoaminoxidase und damit den Abbau von Dopamin. Dieser Vorteil wiegt seine auf die Gewichtseinheit bezogene etwas geringere Cholinesterasehemmwirkung (im Vergleich zu Physostigmin) auf.

40 Im Gegensatz zu Neostigmin überwindet Desoxypheganin die Blut-Hirnschranke und antagonisiert die cerebralen Wirkungen cholinergen Gifte.

45 Die Gewinnung des Desoxypheganin erfolgt durch Isolierung aus der Steppenraute (Peganum harmala) oder durch Synthese.

50 In der vorliegenden Erfindung werden Arzneiformen eingesetzt, die den Wirkstoff vorzugsweise kontrolliert (retardiert) freisetzen. Besonders bevorzugt sind Arzneiformen, die den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum, z. B. etwa 12, 16, 24, 48 oder 72 Stunden abgeben. Auch implantierte Vorrichtungen, die den Wirkstoff über einen Zeitraum von mehreren Tagen, Wochen oder sogar Monaten abgeben können, sind erfindungsgemäß einsetzbar. Generell sind solche 55 Arzneiformen im Stand der Technik bekannt.

60 Die Verabreichung pharmazeutisch wirksamer Verbindungen mittels solcher Formulierungen kann oral, transdermal oder anderweitig parenteral (z. B. intracerebroventrikular, intravenös, rektal), soll aber vorzugsweise protahiert erfolgen.

65 Das erfindungsgemäße Arzneimittel für die Behandlung von Alzheimer'scher Demenz ist dadurch gekennzeichnet, daß Desoxypheganin und/oder ein pharmazeutisch annehm-

DE 199 06 975 A 1

3

4

bares Säureadditionssalz in einer wirksamen Menge enthalten ist.

Bei derartigen Arzneimitteln kann das Desoxypeganin als solches oder in Form pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalze vorliegen z. B. als Hydrohalogenid, insbesondere -chlorid oder -bromid, oder als Salz einer anderen pharmazeutisch annehmbaren Säure, z. B. als Citrat, Tartrat, Acetat.

Diese Arzneiformen enthalten ferner in der Regel Hilfsstoffe, wie Trägerstoffe, Fliessverbesserer, Lösungsmittel und Öle, deren Art und Menge je nach Darreichungsform schwankt.

Im allgemeinen liegt der Gehalt an Wirkstoff im Arzneimittel, berechnet als freies Desoxypeganin, zwischen 0,1 und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 2 und 15 Gew.-%.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Behandlung von Alzheimer'scher Demenz ist dadurch gekennzeichnet, daß einem Patienten, der an den Symptomen der Alzheimer'schen Demenz leidet, ein Arzneimittel enthaltend Desoxypeganin und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz von Desoxypeganin verabreicht wird. In einer weiteren Ausführungsform dieses Verfahrens wird ein solches Arzneimittel in Kombination mit einem im Stand der Technik bekannten Arzneimittel zur Behandlung der Alzheimer'schen Demenz eingesetzt.

Patentansprüche

1. Verwendung von Desoxypeganin und/oder einem pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalz von Desoxypeganin zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Alzheimer'scher Demenz.
2. Arzneimittel für die Behandlung von Alzheimer'scher Demenz, dadurch gekennzeichnet, daß Desoxypeganin und/oder ein pharmazeutische annehmbares Säureadditionssalz in einer wirksamen Menge enthalten ist.
3. Verfahren zur Behandlung von Alzheimer'scher Demenz, dadurch gekennzeichnet, daß einem Patienten, der an den Symptomen der Alzheimer'schen Demenz leidet, ein Arzneimittel enthaltend Desoxypeganin und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz von Desoxypeganin verabreicht wird.

45

50

55

60

65

- Leerseite -